

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
22 juillet 2004 (22.07.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/060891 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 471/04, A61K 31/437, A61P
1/00 // (C07D 471/04, 235:00, 221:00)[FR/FR]; 9, Avenue de Villiers, F-78150 LE CHESNAY
(FR).(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/003746(74) Mandataires : L'HELGOUALCH, Jean etc.; Cabi-
net Sueur & L'Helgoualch, 109, boulevard Haussmann,
F-75008 Paris (FR).(22) Date de dépôt international :
16 décembre 2003 (16.12.2003)(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/15949 16 décembre 2002 (16.12.2002) FR(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : CHAR-
BIT, Suzy [FR/FR]; 10, rue Floris Osmond, F-94000
CRETEIL (FR). COHEN, Avraham [IL/IL]; 16/5 Fish-
man Maïmon Street, TEL AVIV (IL). FICHEUX,
Hervé [FR/FR]; 26bis, boulevard de Strasbourg,
F-94130 NOGENT-SUR-MARNE (FR). HOME-
RIN, Michel [FR/FR]; 9, Villa des Roseraies,
F-91080 COURCOURONNES (FR). SCHUTZE,
François [FR/FR]; 4, rue Charles Baudelaire, F-78860
SAINT-NOM-LA-BRETECHE (FR). TACCOEN, Alain

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: ENANTIOMER (-) OF TENATOPRAZOLE AND THE THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : ENANTIOMERE (-) DU TENATOPRAZOLE ET SON APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

(57) Abstract: The invention relates to enantiomer (-) of tenatoprazole. The inventive enantiomer (-) of tenatoprazole, or (-)-5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine exhibits improved pharmacokinetic properties which make it possible to use a once a day posology of a drug for relevant indications. Said invention can be used for curing digestive pathologies.

(57) Abrégé : L'invention concerne l'Enantiomère (-) du tEnatoprazole. L'Enatiomère (-) du tEnatoprazole, ou (-)-5-mÉthoxy-2-[[[(4-mÉthoxy-3,5-dimÉthyl-2-pyridyl)mÉthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine, possÈde des propriÉtÉs pharmacocinÉtiques amÉliorÉes permettant une posologie d'une seule prise de mÉdicament par jour dans les indications pertinentes. Application au traitement de pathologies digestives.



WO 2004/060891 A1

**ENANTIOMERE (-) DU TENATOPRAZOLE
ET SON APPLICATION EN THERAPEUTIQUE**

La présente invention concerne le ténatoprazole, et plus particulièrement un énantiomère du ténatoprazole, un procédé pour sa préparation, ainsi que son utilisation en thérapeutique humaine ou vétérinaire.

5 Le ténatoprazole, c'est-à-dire la 5-méthoxy-2-[[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine, est décrit dans le brevet EP 254.588. Il fait partie des médicaments considérés comme des inhibiteurs de la pompe à protons, c'est-à-dire des médicaments qui inhibent la
10 sécrétion d'acide gastrique et sont utiles pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux. Il peut également être utilisé dans le traitement du reflux gastro-œsophagien, des hémorragies digestives et des dyspepsies, en raison de sa demi-vie d'élimination relativement longue, comme indiqué dans
15 la demande de brevet français FR 02.13113.

Le premier dérivé connu de la série des inhibiteurs de la pompe à protons est l'oméprazole, décrit dans le brevet EP 005.129, qui possède des propriétés inhibitrices de la sécrétion acide gastrique, et est largement utilisé comme
20 anti-ulcéreux en thérapeutique humaine.

Outre l'oméprazole, d'autres inhibiteurs de la pompe à protons sont bien connus et on peut citer notamment le rabéprazole, le pantoprazole, le lansoprazole, qui présentent tous une analogie structurelle, et se rattachent au groupe des
25 pyridinyl-méthyl-sulfinyl-benzimidazoles. Ces composés sont des sulfoxydes présentant une asymétrie au niveau de l'atome de soufre et sont donc généralement présents sous forme de mélange racémique de deux énantiomères.

Diverses formulations ont été proposées en vue d'améliorer les propriétés ou l'activité des inhibiteurs de la pompe à
30 protons. Dans le cas de l'oméprazole, par exemple, la demande WO 01.28558 décrit une formulation liquide stable obtenue en

formant *in situ* les sels de sodium ou de potassium en solution dans le polyéthylène glycol, par action d'un hydroxyde sur l'oméprazole. Le médicament ainsi formulé est susceptible d'être utilisé dans les indications usuelles des inhibiteurs
5 de la pompe à protons.

Comme l'oméprazole et les autres sulfoxydes à structure analogue, le ténatoprazole comporte une structure asymétrique et peut donc se présenter sous la forme du mélange racémique ou de ses énantiomères. Ainsi, il peut exister sous la forme
10 de ses deux énantiomères ayant les configurations R et S, ou (+) ou (-), respectivement.

Des travaux récents ont montré que, contrairement à tous les autres inhibiteurs de la pompe à protons tels que, par exemple, l'oméprazole ou le lansoprazole, et de manière
15 inattendue, le ténatoprazole possède une durée d'action nettement prolongée, résultant d'une demi-vie plasmatique environ 7 fois supérieure. Ainsi, les données médicales recueillies montrent que le ténatoprazole apporte un niveau de soulagement des symptômes et de cicatrisation des lésions
20 gastriques supérieur à celui des autres médicaments appartenant à la même classe thérapeutique des inhibiteurs de la pompe à protons, ce qui permet alors son utilisation efficace dans le traitement des symptômes atypiques et oesophagiens du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives et des
25 dyspepsies, comme indiqué ci-dessus.

Les études effectuées par la demanderesse ont permis de montrer que chacun des deux énantiomères contribue de manière différente aux propriétés du ténatoprazole et que les deux énantiomères (+) et (-) ont des propriétés pharmacocinétiques
30 significativement différentes. Ainsi, il est possible d'isoler ces énantiomères et de préparer des médicaments ayant des activités spécifiques et des profils pharmacocinétiques différents. Il devient ainsi possible d'utiliser plus efficacement chacun de ces énantiomères dans des indications

précises pour le traitement de pathologies parfaitement identifiées.

La présente invention a donc pour objet l'énantiomère de configuration (-) du ténatoprazole, et son utilisation en
5 thérapeutique humaine ou vétérinaire.

L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant l'énantiomère (-) du ténatoprazole associé à un ou plusieurs excipients et supports pharmaceu-
tiquement acceptables.

10 L'invention a aussi pour objet une composition pharmaceu-
tique comprenant le (-)-ténatoprazole en combinaison avec un
ou plusieurs antibiotiques.

L'invention a aussi pour objet l'utilisation de l'énantiomère (-) du ténatoprazole dans la fabrication d'un
15 médicament pour le traitement de pathologies digestives où une
inhibition de la sécrétion acide doit être intense et
prolongée pour le traitement des symptômes et lésions du
reflux gastro-œsophagien, des hémorragies digestives résistant
aux autres inhibiteurs de la pompe à protons, ainsi que pour
20 le traitement de ces maladies chez des patients
polymédicamentés.

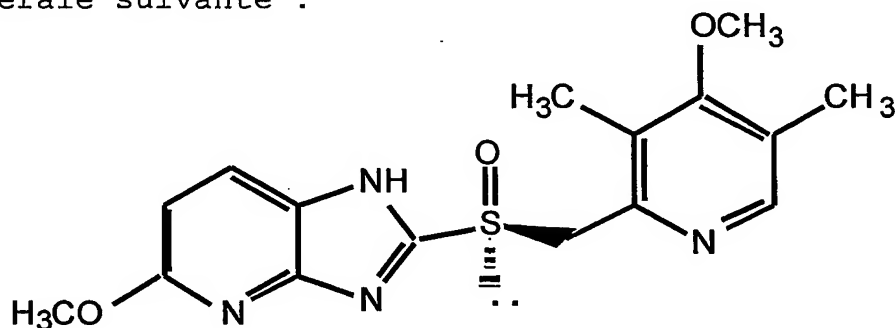
L'invention a aussi pour objet l'utilisation de l'énantiomère (-) du ténatoprazole dans la fabrication d'un
médicament procurant une amélioration significative de la
25 cicatrisation ainsi qu'une augmentation de la vitesse de
normalisation des modifications histologiques des lésions
gastriques chez l'animal ou l'homme, et par conséquent une
forte diminution des récidiaves d'œsophagites.

L'invention a encore pour objet l'utilisation de
30 l'énantiomère (-) du ténatoprazole pour la fabrication d'un
médicament ayant des propriétés pharmacocinétiques améliorées
permettant une posologie d'une seule prise de médicament par
jour dans les indications pertinentes, comme indiqué ci-après,
en particulier pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* dans
35 le traitement des ulcères duodénaux, qui nécessitent deux

prises, matin et soir, avec les autres inhibiteurs de pompe à protons.

L'énantiomère (-) du ténatoprazole peut être utilisé sous forme de sel, notamment de sel de métal alcalin ou alcalino-terreux, et par exemple sous forme de sel de sodium, de potassium, de lithium, de magnésium ou de calcium. Ces sels peuvent être obtenus à partir de l'énantiomère (-) du ténatoprazole préalablement isolé, par réaction de salification suivant une méthode usuelle de la technique, par exemple par action de réactifs minéraux basiques comportant des contre-ions alcalins ou alcalino-terreux.

L'énantiomère (-) du ténatoprazole, correspond au (-)-5-méthoxy-2-[[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine, et peut être représenté par la formule générale suivante :



Suivant un procédé préféré de préparation, l'énantiomère (-) du ténatoprazole peut être obtenu de manière énantio-sélective dans de bonnes conditions de rendement et de pureté, par oxydation énantiosélective du sulfure correspondant en présence d'un catalyseur spécifique à base de vanadium. Un tel procédé est décrit dans la demande de brevet français 0303914.

Le sulfure utilisé comme produit de départ est un produit connu qui peut être préparé par diverses méthodes décrites dans la littérature, et par exemple par les méthodes décrites dans les brevets EP 254.588 et EP 103.553.

L'oxydant utilisé dans le procédé de l'invention est de préférence un peroxyde, et par exemple l'eau oxygénée. Suivant une forme avantageuse de réalisation, on utilise une eau oxygénée à concentration élevée, par exemple supérieure à 30%.

5 Suivant le procédé de l'invention, le catalyseur peut être choisi parmi les catalyseurs tel qu'un complexe d'oxovanadium V et par exemple l'acétylacétonate de vanadium. De tels catalyseurs sont disponibles dans le commerce.

10 Un ligand tel qu'une base de Schiff dérivée d'un aldéhyde salicylique substitué et d'un amino-alcool chiral est utilisé de préférence en combinaison avec le catalyseur. Un ligand tout particulièrement préféré est le 2,4-di-tert-butyl-6-[1-R-hydroxyméthyl-2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol. Dans les conditions opératoires, le ligand et le catalyseur métallique
15 forment un complexe asymétrique où le métal est oxydé par l'oxydant.

La réaction peut être effectuée dans un solvant, en milieu neutre ou faiblement basique, par exemple dans le méthanol, le tétrahydrofur, le dichlorométhane, l'acéto-
20 nitrile ou le toluène. La base utilisée le cas échéant peut être une amine tertiaire telle que la pyridine, la diisopropyléthylamine ou la triéthylamine. La réaction d'oxydation est réalisée aisément à froid ou à température ambiante.

L'énantiomère (-) du ténatoprazole de la présente
25 invention peut être aisément obtenu sous forme optiquement pure par le procédé ci-dessus.

Par "forme optiquement pure" on entend que l'énantiomère (-) est substantiellement exempt d'énantiomère (+) ou n'en comprend que des traces. Le cas échéant, une salification par
30 une base est ensuite effectuée dans un solvant approprié, pour former un sel, en particulier un sel de métal alcalin ou alcalino-terreux.

Cette forme peut être déterminée par les mesures de rotation optique suivant les techniques usuelles.

Par exemple on peut préparer une solution de l'énantiomère voulu à 0.25% (50 mg d'échantillon pour 20 ml de solvant) dissous dans le DMF ou dans l'acétonitrile et en utilisant un polarimètre de type couramment utilisé (Jobin Yvon). Ainsi, l'angle de rotation optique du (-)-ténatoprazole est lévogyre dans le diméthylformamide et dans l'acétonitrile, et son point de fusion est de 127-130°C (décomposition).

L'énantiomère (-) du ténatoprazole peut aussi être obtenu sous forme optiquement pure par des techniques bien connues, en utilisant une méthode de séparation appropriée, par exemple par chromatographie préparative sur colonne, comme la chromatographie chirale ou HPLC.

Le principe de la méthode de chromatographie chirale repose sur la différence d'affinité existant entre les énantiomères (+) et (-) et le sélecteur chiral de la phase stationnaire. Cette méthode permet de séparer les énantiomères avec un bon rendement.

Si nécessaire, le mélange racémique utilisable comme matière de départ peut être obtenu par les procédés connus, par exemple suivant le procédé décrit au brevet EP 254.588. Ainsi, il peut être préparé en traitant par un agent oxydant, tel qu'un acide perbenzoïque, le sulfure correspondant provenant de la condensation d'un thiol et d'une pyridine, de préférence en présence d'une base telle que l'hydroxyde de potassium dans un solvant approprié, par exemple l'éthanol, à chaud.

La méthode connue de séparation des énantiomères à partir du racémique par chromatographie liquide haute performance (HPLC) permet d'isoler l'énantiomère (-) avec une excellente pureté (pureté chirale : min. 98,8 % d'aire).

Les études effectuées ont montré que l'isomère (-) préparé suivant l'invention possède la configuration S, et, par conséquent, que l'isomère (+) a la configuration R.

Etude pharmacologique

Etudes in vivo chez le rat : mesure du volume et du pH de la sécrétion gastrique.

Les effets pharmacologiques des deux isomères (-) et (+) du ténatoprazole ont été étudiés in vivo chez le rat dans le modèle de la ligature du pylore. Ce modèle, bien établi et validé, consiste à prétraiter les animaux à différents temps (10, 16 et 20 h) avant la ligature du pylore, puis à mesurer le volume et le pH des sécrétions gastriques, 4 h après la ligature.

On observe alors des différences significatives entre les deux isomères comme indiqué ci-après. Ainsi, 10 h après administration, l'isomère (-) reste pharmacologiquement actif. Il augmente le pH de 49% ($p < 0,01$) et diminue l'acidité de 55% ($p < 0,01$) par rapport au groupe témoin, alors que l'effet de l'isomère (+) n'est plus significatif.

	pH	Acidité libre
Isomère (-)	+ 49%	- 55%
Isomère (+)	+ 30%	- 30%

Etudes in vivo chez le chien : évaluation de l'effet antiseécrétoire.

L'effet antiseécrétoire de l'isomère (-) et de l'isomère (+) du ténatoprazole a été observé chez le chien en mesurant le pH intragastrique après administration de 10 mg/kg/jour pendant 6 jours. Des profils de pH sur 24 heures ont été réalisés les deux premiers jours, le 6ème jour de l'administration, et deux jours après l'arrêt du traitement. Ces valeurs du pH ont été comparées au pH basal mesuré avant l'administration du produit.

Il a ainsi été montré que l'isomère (-) et l'isomère (+) inhibent la sécrétion gastrique chez le chien. Toutefois, un effet significatif n'est observé dès le premier jour d'administration que dans le cas de l'isomère (-), et il se

maintient deux jours après l'arrêt de l'administration du produit.

Les résultats correspondant à un temps de maintien à pH > 3 et pH > 4 pendant 24 heures, exprimés en pour cent, sont décrits ci-dessous.

	% de temps de maintien pendant 24 h	
	pH > 3	pH > 4
Basal	21	9
1 ^{er} j. de traitement	73	55
2 ^{ème} j. de traitement	82	75
6 ^{ème} j. de traitement	93	75

Etudes in vivo chez le rat : évaluation du délai de cicatrisation et de l'augmentation de la normalisation des modifications histologiques des lésions.

D'autres expérimentations in vivo effectuées chez le rat ont montré que le délai de cicatrisation des lésions ulcéreuses était significativement amélioré par l'administration de l'énantiomère (-) du ténatoprazole, par comparaison avec les effets obtenus avec l'isomère (+). Ainsi, l'effet observé avec l'énantiomère (-) apparaît un jour avant celui de l'énantiomère (+). Une telle différence est inattendue, et, de plus, elle s'accompagne d'une augmentation significative de la qualité de la cicatrisation en raison d'une augmentation de la normalisation des modifications histologiques, quand l'énantiomère (-) est administré. Ces modifications sont constituées par une diminution des lésions, se traduisant par une guérison morphologique complète de l'épithélium œsophagien.

De tels effets pharmacologiques de l'énantiomère (-) tant sur l'amélioration quantitative que qualitative, a pour résultat une diminution significative du nombre de récurrences de l'œsophagite.

Etude pharmacocinétique :

De manière inattendue, les études effectuées sur l'énantiomère préparé comme indiqué ci-dessus ont mis en évidence des propriétés pharmacocinétiques fondamentalement différentes de celles des inhibiteurs de la pompe à protons classiques, et de celles de l'énantiomère (+) du ténatoprazole, permettant d'envisager son utilisation dans des indications thérapeutiques spécifiques.

Ainsi, l'isomère (-) du ténatoprazole se différencie significativement des autres inhibiteurs de la pompe à protons par ses propriétés pharmacocinétiques, comme le montrent les études décrites ci-après. Cette caractéristique est essentielle car elle permet de mettre à la disposition du praticien un médicament spécifiquement adapté au traitement efficace de pathologies déterminées.

Plus particulièrement, les propriétés pharmacocinétiques inattendues de l'isomère (-) sont apparues au cours d'études approfondies de pharmacocinétique et de métabolisme. Devant la variabilité des paramètres pharmacocinétiques, notamment AUC_{0-inf} (aire sous la courbe) et t_{1/2} (demi-vie d'élimination), certains sujets ont été génotypés de manière à identifier le type de métaboliseur, lent ou rapide, auquel ils appartiennent.

Il importe de signaler qu'un problème majeur du métabolisme des inhibiteurs de la pompe à protons est qu'ils sont principalement métabolisés par le cytochrome CYP2C19, qui est sous contrôle du chromosome 10 et ils présentent ainsi un polymorphisme génétique, c'est-à-dire une activité variable en fonction du type de population de patients. Il en résulte des taux plasmatiques variables ainsi qu'une susceptibilité à d'éventuelles interactions médicamenteuses néfastes, selon les individus.

Etudes *in vitro* des propriétés pharmacocinétiques et du métabolisme :

Les études du métabolisme *in vitro* sur les cytochromes qui métabolisent le ténatoprazole ont mis en évidence un
5 différence significative de comportement des deux isomères (-) et (+) en ce qui concerne la vitesse de métabolisme, comme le montre le tableau ci-dessous.

	Vmax (-)	Vmax (+)
CYP2C19	1,90	12,63

Dans ce tableau, la valeur de Vmax est la vitesse
10 maximale de métabolisation, mesurée en pmol/min par pmol de cytochrome. Vmax (-) est la valeur de Vmax pour l'énantiomère (-) du ténatoprazole.

Ces résultats permettent de conclure que l'énantiomère (-) est métabolisé beaucoup plus lentement que l'énantiomère
15 (+), soit environ 7 fois plus lentement. Par conséquent, on peut en déduire que l'énantiomère (-) du ténatoprazole a un temps de présence moyen (MRT) dans l'organisme humain bien plus important, par comparaison avec l'énantiomère (+).

De plus, il a été démontré que différents cytochromes
20 interviennent dans le métabolisme du ténatoprazole.

L'énantiomère (-) est principalement métabolisé par le cytochrome CYP3A4, ce qui peut compenser une déficience ou un blocage du cytochrome CYP2C19. L'énantiomère (+) est métabo-
lisé par deux voies, c'est-à-dire principalement le CYP2C19,
25 et, dans une moindre mesure, le CYP2A4.

De plus, il apparaît clairement que les sujets homozygotes possédant une mutation sur l'exon 5 conduisant au génotype CYP2C19*2/*2, présentent des caractéristiques pharmacocinétiques totalement différentes de la population
30 standard. Ces sujets homozygotes ont une activité métabolique très faible touchant le CYP2C19 responsable en partie du métabolisme du ténatoprazole. L'analyse du plasma a montré que ces sujets avaient une augmentation très significative de

l'isomère (+) par rapport à l'isomère (-). Ces sujets sont qualifiés de métaboliseurs lents.

A l'inverse, les sujets métaboliseurs rapides, caractérisés par le génotype CYP2C19*1/*1, possèdent une concentration plus élevée d'isomère (-) que d'isomère (+), comme le montre le tableau ci-après.

Génotype	activité métabolique	Enantiomère(-)	Enantiomère(+)
CYP2C19*2/*2	Faible activité du cytochrome CYP2C19 = "métaboliseur lent"		augmentée
CYP2C19*1/*1	Activité normale du cytochrome CYP2C19 = "métaboliseur rapide"	augmentée	

Compte tenu de la possible saturation du CYP2C19, on peut en déduire que le risque potentiel d'interactions médicamenteuses sera fortement diminué par l'administration de l'énantiomère (-).

Etudes in vivo des propriétés pharmacocinétiques et du métabolisme :

D'autres études effectuées sur le chien ont montré que l'administration de l'énantiomère (-) du ténatoprazole procure une différence de vitesses de métabolisme conduisant à une demi-vie significativement plus longue pour l'énantiomère (-) du ténatoprazole par comparaison avec l'énantiomère (+).

Etude clinique :

Une étude pharmacocinétique a été menée pour évaluer la différence de caractéristiques pharmacocinétiques entre l'isomère (-) de l'invention et l'isomère (+).

Cette étude a été faite sur des sujets caucasiens après administration aiguë et répétée (7 jours) de ténatoprazole . On a alors constaté, après 7 jours de traitement, que la

concentration plasmatique de l'isomère (-) évolue de manière linéaire en fonction de la dose, de même que l'AUC, qui est prédictive du pH gastrique du sujet, et donc de l'activité du médicament. Au contraire, l'évolution de la concentration plasmatique de l'isomère (+) n'est pas linéaire, et ne permet donc pas de prévoir l'efficacité et la tolérance du médicament. De plus, la variabilité des paramètres pharmacocinétiques entre sujets est nettement inférieure avec l'isomère (-) par comparaison avec l'isomère (+).

Dans une autre étude, il a été montré que le temps de demi-vie d'élimination de l'isomère (+) chez les sujets métaboliseurs lents (déficients en activité CYP 2C19) est environ 4 fois plus long que celui de l'isomère (-) comme le montre le tableau suivant.

Métaboliseur lent	T _{1/2} (h)
Isomère (-)	9,7 ± 0,9
Isomère (+)	36,7 ± 4,5

Il en résulte que l'énantiomère (-) offre une bien meilleure prévisibilité de son action, ce qui permet aussi de prévoir et limiter les risques d'interaction médicamenteuse lorsque le patient est polymédicamenté.

Ainsi, la conclusion d'ensemble des études ci-dessus est que l'énantiomère (-) du ténatoprazole possède une meilleure efficacité et une meilleure tolérance, ce qui évite le risque de réactions secondaires.

Tous ces résultats inattendus conduisent à proposer l'isolement et l'administration d'un seul isomère du ténatoprazole, l'énantiomère (-) qui possède les avantages suivants:

- une diminution de la variabilité inter-sujet d'où une meilleure utilisation du produit avec un taux de réponse au traitement plus homogène chez l'ensemble des patients,

- une meilleure imprégnation du produit, car la vitesse d'élimination est plus lente et le temps de présence moyen dans l'organisme (MRT) est plus long,

- une diminution du nombre d'interactions médicamenteuses avec des médicaments potentiellement co-administrés. En effet, l'isomère (-) est métabolisé par deux voies, les cytochromes 2C19 et 3A4, ce qui permet de compenser un éventuel déficit ou
5 blocage du cytochrome 2C19,

- une utilisation simple chez tous les types de patients qu'ils soient métaboliseurs lents ou rapides. En effet, l'isomère (-) chez le sujet métaboliseur lent sera métabolisé par le CYP3A4, ce qui permet d'obtenir des paramètres pharma-
10 cokinétiques uniformes, quel que soit le génotype des patients, qu'ils soient métaboliseurs lents ou rapides,

- un profil efficacité / sécurité amélioré chez tous les types de patients dans le traitement des maladies digestives telles que les symptômes atypiques et œsophagiens du reflux
15 gastro-œsophagien, les hémorragies digestives et les dyspepsies,

- un délai de cicatrisation amélioré ainsi qu'une augmentation du retour à la normale des altérations histologiques des lésions gastriques.

20 Par ailleurs, l'isolement de l'énantiomère (-) a permis de déterminer un profil pharmacocinétique différent de celui du racémique, notamment une demi-vie plasmatique moyenne comprise entre 10 et 12 heures environ pour l'énantiomère (-) pour des doses de 10 mg à 80 mg. A l'inverse, on sait que le
25 racémique possède une demi-vie plasmatique moyenne aux environs de 7 heures dans ce domaine de doses.

Ces propriétés inattendues de l'énantiomère (-) du ténatoprazole, et plus particulièrement ses paramètres spécifiques pharmacocinétiques et métaboliques, montrent que
30 l'énantiomère (-) du ténatoprazole peut être avantageusement utilisé dans le traitement de pathologies digestives où il est nécessaire d'obtenir une inhibition de la sécrétion acide intense et prolongée, comme les endo-brachy-œsophages (œsophages de Barrett) qui représentent des atteintes pré-
35 cancéreuses liées au reflux gastro-œsophagien pour lesquels le

risque d'adénocarcinome œsophagien est directement proportionnel à la fréquence, à la sévérité et à la durée des épisodes de reflux gastro-œsophagien.

L'énantiomère (-) du ténatoprazole convient aussi pour le
5 traitement du syndrome de Zollinger-Ellison et autres syndromes d'hypersécrétion acide, et le traitement des symptômes atypiques et œsophagiens du reflux gastro-œsophagien, des hémorragies digestives résistant aux autres inhibiteurs de la pompe à protons, ainsi que pour le
10 traitement de ces maladies chez des patients polymédicamentés, en particulier chez les patients recevant des traitements impliquant l'administration de plusieurs médicaments, et plus particulièrement les patients âgés, dans le but d'éviter les incidents liés à une interaction médicamenteuse.

15 L'énantiomère (-) du ténatoprazole peut aussi être utilisé, de préférence en association avec un ou plusieurs antibiotiques, dans le traitement de l'ulcère en cas d'infection par *Helicobacter pylori*, notamment pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* pour favoriser la cicatrisation
20 de l'ulcère duodénal et pour la prévention de toute récurrence.

L'énantiomère (-) du ténatoprazole, dans le traitement des pathologies indiquées ci-dessus, et tout particulièrement dans le traitement des endo-brachy-œsophages (œsophages de Barrett) et de Zollinger-Ellison et du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives, peut être administré sous
25 les formes usuelles adaptées au mode d'administration choisi, par exemple par voie orale ou parentérale, de préférence par voie orale ou intraveineuse.

On peut utiliser par exemple des formulations de
30 comprimés ou de gélules contenant l'énantiomère (-) du ténatoprazole comme principe actif, ou encore des solutés buvables ou des émulsions ou solutions pour administration parentérale contenant un sel de ténatoprazole avec un support pharmaceutiquement acceptable usuel. Le sel d'énantiomère (-) du

ténatoprazole peut être choisi par exemple parmi les sels de sodium, de potassium, de lithium, de magnésium ou de calcium.

A titre d'exemple, une formulation appropriée de comprimés contenant 30 mg d'isomère (-) du ténaprazole associé à
5 des supports et excipients pharmaceutiquement acceptables, dont l'un au moins confère à la formulation des propriétés gastro-résistantes, est indiquée ci-dessous :

	(-)-ténaprazole	30,0 mg
	lactose	40,0 mg
10	hydroxyde d'aluminium	17,5 mg
	hydroxypropylcellulose	8,0 mg
	talc	4,5 mg
	dioxyde de titane	5,0 mg
	stéarate de magnésium	2,0 mg
15	excipients q.s.p.	160,0 mg

Un exemple de formulation de gélule entérique gastro-résistante (gélule contenant des dérivés de l'acétophthalate, ou une polyvinylpyrrolidone, ou résines acryliques) de taille 2, contenant 40 mg d'isomère (-) du ténaprazole est indiqué
20 ci-après :

	(-)-ténaprazole	40,0 mg
	lactose	200,0 mg
	stéarate de magnésium	10,0 mg

La posologie est déterminée par le praticien en fonction
25 de l'état du patient et de la gravité de l'affection. Elle est généralement comprise entre 10 et 120 mg, de préférence entre 10 et 80 mg, d'énantiomère (-) du ténaprazole par jour. Par exemple on peut l'administrer à raison d'une prise de 1 à 2 doses unitaires, par exemple des comprimés, contenant chacun
30 de 10 à 80 mg, de préférence de 15 ou 20 à 40 ou 60 mg, de principe actif par jour pendant une période de temps qui peut être comprise entre 4 et 12 semaines, dans le cas d'un traitement d'attaque ou d'entretien. Dans le cas d'une forme pédiatrique adaptée à des enfants en bas âge, par exemple sous
35 forme de soluté buvable, la dose unitaire peut être plus

faible, par exemple 2 ou 5 mg. Dans le cas d'affections sévères, il peut être efficace d'administrer le médicament dans un premier temps par voie intraveineuse, puis par voie orale. L'invention présente en outre l'avantage de permettre
5 un traitement séquentiel efficace par simple administration d'un seul comprimé dosé à 60 ou 90 mg par semaine.

L'un des avantages de la présente invention est de permettre le traitement des pathologies indiquées plus haut avec une posologie limitée à une seule prise de médicament par
10 jour, y compris dans le traitement de l'ulcère duodénal résultant d'une infection par *Helicobacter pylori*, contrairement aux médicaments classiques, notamment les inhibiteurs classiques de la pompe à protons qui nécessitent deux prises quotidiennes.

15 Un exemple de préparation de l'énantiomère (-) du ténatoprazole est décrit ci-après afin d'illustrer la présente invention.

Exemple

Dans un ballon de 5 L, on introduit 3 L de
20 dichlorométhane puis 360 g de 5-méthoxy-2-[[4-méthoxy-3,5-diméthyl]-2-pyridyl)méthyl]thio]imidazo[4,5-b]pyridine. On laisse sous agitation à température ambiante pendant 30 min.

Dans un ballon de 2 L, on introduit successivement 700 mL d'acétonitrile, 5,22 g de 2,4-di-tert-butyl-6-[1-R-hydroxy-
25 méthyl-2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol, puis 2,90 g de vanadyl acétylacétate. Le mélange est agité à l'air, à température ambiante. Après 30 min d'agitation cette solution est additionnée à la précédente.

A ce mélange, sous agitation, on additionne 135 mL d'eau
30 oxygénée à 30% pendant 20 h à température ambiante. Après séparation de la phase aqueuse, la phase organique est lavée deux fois à l'eau, puis séchée et concentrée sous pression réduite. On obtient 283 g de l'énantiomère recherché, avec un excès énantiomérique supérieur à 80% (rendement 75%). On

effectue deux recristallisations successives dans un mélange méthanol/eau ou DMF/acétate d'éthyle et on obtient l'énantiomère avec un excès énantiomérique supérieur à 99%.

T_F : 127,5°C

5 $[\alpha]_D$: -186,6 (DMF)

Spectre UV (méthanol-eau): λ_{max} : 272 nm, 315 nm.

Infra-rouge (KBr) : 3006, 1581, 1436, 1364, 1262 cm^{-1} .

RMN ^{13}C (KOH, référence: 3-(triméthylsilyl)-1-propanesulfonate de sodium) δ (ppm) : 13,2 ; 15,0 ; 56,6 ; 60,8 ; 62,6 ;
10 107,2 ; 129,5 ; 130,4 ; 131,9 ; 135,1 ; 150,5 ; 151,4 ;
156,9 ; 160,7 ; 163,0 ; 166,6.

RMN 1H (DMSO d_6 , référence : TMS) δ (ppm) : 2,20 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,69-4,85 (m, 2H), 6,80 (d, J 8,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J 8,5 Hz, 1 H), 8,16 (s, H), 13,92 (s, 1H).

REVENDICATIONS

1. Le (-)-ténatoprazole, ou (-)-5-méthoxy-2-[[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine ou un de ses sels, substantiellement exempt de l'énantiomère (+).

5 2. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend le (-)-ténatoprazole, ou (-)-5-méthoxy-2-[[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, substantiellement exempt de l'énantiomère (+), et
10 un ou plusieurs excipients ou supports pharmaceutiquement acceptables.

3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que le (-)-ténatoprazole est sous forme de sel de métal alcalin ou alcalino-terreux.

15 4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que le (-)-ténatoprazole est sous de sel choisi parmi les sels de sodium, de potassium, de lithium, de magnésium et de calcium.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, caractérisée en ce qu'elle est sous forme de dose
20 unitaire contenant 10 à 80 mg de principe actif.

6. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle comprend le (-)-ténatoprazole en combinaison avec un ou plusieurs antibiotiques.

25 7. L'utilisation du (-)-ténatoprazole substantiellement exempt de l'énantiomère (+), ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable, pour le traitement des pathologies digestives.

8. L'utilisation du (-)-ténatoprazole substantiellement exempt de l'énantiomère (+), ou d'un sel pharmaceutiquement
30 acceptable, pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des pathologies digestives où une inhibition de la sécrétion acide doit être intense et prolongée.

9. L'utilisation du (-)-ténatoprazole substantiellement exempt de l'énantiomère (+), ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable, pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des endo-brachy-œsophages (œsophages de Barrett),
5 des symptômes atypiques et œsophagiens du reflux gastro-œsophagien, et des hémorragies digestives résistant aux autres inhibiteurs de la pompe à protons.

10. L'utilisation du (-)-ténatoprazole substantiellement exempt de l'énantiomère (+), ou d'un sel pharmaceutiquement
10 acceptable, pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des pathologies digestives, du reflux gastro-œsophagien, et des hémorragies digestives, chez des patients polymédicamentés.

11. L'utilisation du (-)-ténatoprazole substantiellement
15 exempt de l'énantiomère (+), ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable, en association avec un ou plusieurs antibiotiques pour la fabrication d'un médicament pour le traitement de l'ulcère duodénal résultant d'une infection par *Helicobacter pylori*.

20 12. L'utilisation du (-)-ténatoprazole substantiellement exempt de l'énantiomère (+), ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable, pour la fabrication d'un médicament pour la prévention ou le traitement des récurrences de l'œsophagite.

25 13. L'utilisation du (-)-ténatoprazole substantiellement exempt de l'énantiomère (+), ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable, pour la fabrication d'un médicament présentant des propriétés pharmacocinétiques améliorées.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/03746

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 A61K31/437 A61P1/00
 //(C07D471/04,235:00,221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/28558 A (ASTRAZENECA AB) 26 April 2001 (2001-04-26) cited in the application claims 1-3,16 -----	1,4-6,8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 May 2004

Date of mailing of the international search report

28/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/03746

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0128558	A	26-04-2001	AU 1182301 A	30-04-2001
			BG 106602 A	29-12-2002
			BR 0014895 A	18-06-2002
			CA 2425199 A1	26-04-2001
			CN 1382048 T	27-11-2002
			CZ 20021375 A3	11-09-2002
			EE 200200204 A	15-04-2003
			EP 1274427 A1	15-01-2003
			HU 0203121 A2	28-01-2003
			JP 2003512327 T	02-04-2003
			NO 20021860 A	21-05-2002
			PL 354926 A1	22-03-2004
			WO 0128558 A1	26-04-2001
			SK 5392002 A3	08-10-2002
			TR 200201103 T2	21-08-2002
			US 6730685 B1	04-05-2004
			ZA 200202905 A	14-07-2003

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 03/03746

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07D471/04 A61K31/437 A61P1/00 //(C07D471/04,235:00,221:00)		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07D A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 01/28558 A (ASTRAZENECA AB) 26 avril 2001 (2001-04-26) cité dans la demande revendications 1-3,16 -----	1,4-6,8
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*Z* document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">19 mai 2004</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">28/05/2004</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Alfaro Faus, I</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 03/03746

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0128558	A	26-04-2001	AU 1182301 A	30-04-2001
			BG 106602 A	29-12-2002
			BR 0014895 A	18-06-2002
			CA 2425199 A1	26-04-2001
			CN 1382048 T	27-11-2002
			CZ 20021375 A3	11-09-2002
			EE 200200204 A	15-04-2003
			EP 1274427 A1	15-01-2003
			HU 0203121 A2	28-01-2003
			JP 2003512327 T	02-04-2003
			NO 20021860 A	21-05-2002
			PL 354926 A1	22-03-2004
			WO 0128558 A1	26-04-2001
			SK 5392002 A3	08-10-2002
			TR 200201103 T2	21-08-2002
			US 6730685 B1	04-05-2004
			ZA 200202905 A	14-07-2003
